

Salbutamolo e cortisonici nell'accesso acuto d'asma: tutto scontato, ma non troppo

EGIDIO BARBI, PATRICIA PETAROS, ALESSANDRO LENHARDT, GIORGIO LONGO

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

È vero che tutti sanno trattare un accesso d'asma; ma è anche vero che c'è modo e modo; che non esiste "il modo migliore per tutti i casi"; che alcuni problemi di fondo, come l'uso del cortisone, non hanno una risposta definitiva; che accorgimenti pratici, regole di comportamento, conoscenze di fisiopatologia possono ancora aiutarci a migliorare.

SALBUTAMOLO

I **beta2-agonisti** a breve durata d'azione, salbutamolo, terbutalina e formoterolo, sono i farmaci di prima scelta nell'accesso acuto d'asma. Il **salbutamolo** è di questi certamente il più noto e utilizzato, specie in età pediatrica. Somministrato per via inalatoria produce un effetto broncodilatante già dopo pochi minuti e raggiunge il suo effetto massimo in 15 minuti. La terapia va iniziata il prima possibile, appena compaiono i primi sintomi o soltanto nel sospetto di una crisi imminente.

Il trattamento precoce garantisce infatti, in termini fisiopatologici, una maggiore reversibilità dei meccanismi che rendono successivamente meno sensibili le vie aeree alla terapia. È infatti dimostrato che una durata dell'accesso maggiore di 6 ore prima dell'inizio del trattamento è un criterio predittivo per il rischio di ricovero¹.

Già dopo il primo episodio i genitori sono in grado di riconoscere i primi segni dell'accesso acuto e quindi di iniziare il trattamento che dovrebbe essere fatto sulla base di uno schema terapeutico già acquisito. Questo an-

BRONCHODILATORS AND STEROIDS IN ACUTE ASTHMA: IS IT ALL CLEAR?

(*Medico e Bambino* 2004;23:559-565)

Key words

Asthma, Salbutamol, Steroids, Treatment

Summary

There is wide international consensus around the treatment of acute asthma attack in children and the relevant guidelines are well known by paediatricians. However, there are still a few controversial aspects and aspects where it frequently occurs that practice differs from what is recommended in the guidelines. These include the use of oral steroids in wheezing bronchitis, the use of inhaled steroids in the acute asthma attacks, the use of intravenous salbutamol and the best inhaling system of salbutamol. The Authors provide their views based on an extensive literature review and their own large personal experience.

drebbe preparato e scritto *ad personam* dal medico curante, in occasione del primo attacco e poi rinforzato a ogni controllo successivo².

Modalità di somministrazione

La **via inalatoria** è la via elettiva per somministrare con massima efficacia e minimi effetti secondari i beta2-agonisti. Lo spray rappresenta il sistema più comodo ed efficace per somministrare questi farmaci ma, nel bambino piccolo, o comunque nel soggetto non prima educato al corretto uso dello

spray, l'inalazione va sempre fatta con l'ausilio di un distanziatore. È dimostrata la sostanziale equivalenza tra distanziatori "casalinghi" (bottiglia di plastica da 500 ml opportunamente forata) e distanziatori del commercio con valvola^{3,5}. Questo non vale nel bambino sotto i 5-6 anni di età quando, per ottenere una più facile e quindi più efficace inalazione, è sempre opportuno utilizzare il distanziatore dotato di mascherina.

Per quanto riguarda il confronto tra spray e nebulizzatore (apparecchio di

aerosol) in letteratura ci sono due ampie metanalisi che hanno comparato l'efficacia dei due sistemi di erogazione nell'accesso acuto d'asma: la prima della *Cochrane*⁶ e la seconda, più recente, che ha considerato soltanto pazienti pediatrici dell'età prescolare, dell'età delle bronchiti asmatiche⁷.

Entrambe le metanalisi arrivano alla conclusione che i due sistemi di erogazione sono egualmente efficaci, con però un leggero vantaggio per lo spray con distanziatore e in particolare, contro ogni attesa, proprio nell'età pediatrica. Malgrado ciò, almeno in Italia e specialmente nel bambino dell'età prescolare, l'inalazione con l'aerosol rimane il sistema più diffuso per somministrare questi farmaci.

Questa abitudine dovrebbe pertanto essere sempre di più scoraggiata, anche perché il grosso problema dell'aerosol è quello di avere una efficacia strettamente dipendente dalla qualità dell'apparecchio utilizzato⁸. La quota di farmaco "respirata" è, infatti, funzione del diametro delle goccioline di nebbia, che per raggiungere le vie bronchiali devono avere un diametro tra i 2 e i 5 micron. Questa quota varia in rapporto alle caratteristiche tecniche (e al costo) dell'apparecchio in uso⁸.

Ma, per spezzare una lancia in favore dell'aerosol (nebulizzatore), per andare, almeno in parte, in controtendenza, non possiamo non ricordare che nei bambini più piccoli, non collaboranti, diciamo sotto i due anni, la somministrazione del salbutamolo con il nebulizzatore rimane il modo più semplice e sicuro per fare questa terapia (e anche più facile da spiegare), a patto ovviamente di avere a disposizione un apparecchio di comprovata efficacia.

Utilizzando lo spray più distanziatore, dobbiamo infatti considerare che la nebulazione rimane in sospensione al massimo 10 secondi prima di depositarsi sulle pareti, e ogni difetto o ritardo nell'inalazione compromette l'efficacia della terapia. Invece con il nebulizzatore il tempo più lungo necessario per l'inalazione rappresenta paradossalmente un vantaggio, perché finisce per correggere, almeno in parte, i difetti legati alle difficoltà e alla resistenza del bambino più piccolo.

Ma, al di là di questo problema pratico, noi crediamo che il nebulizzatore (o la nebulizzazione con flusso di ossigeno) debba restare, a tutte le età, il sistema di riferimento di prima scelta per affrontare le più gravi crisi d'asma. Ci riferiamo a quelle situazioni nelle quali i flussi inspiratori necessari per inalare lo spray sono ridotti al minimo e risulta molto vaga e inaffidabile anche la poca collaborazione necessaria all'uso del distanziatore². Facciamo presente a questo proposito che i lavori che hanno comparato lo spray con il nebulizzatore (e hanno decretato la vittoria "ai punti" dello spray) non sono mai stati fatti su pazienti in crisi asmatica veramente grave⁶⁻¹³.

Ricordiamoci inoltre che con lo spray non è sempre agevole somministrare le dosi più elevate di salbutamolo, perché un conto è fare 2 puffi e un altro è farne 10 o più di seguito. Di fatto, l'uso del salbutamolo ad alte dosi con nebulizzatore nelle crisi gravi "ospedaliere" è previsto anche dalle linee guida GINA².

Con il nebulizzatore abbiamo oltretutto anche il vantaggio di poter somministrare contemporaneamente l'ossigeno o altri farmaci potenzialmente utili, quali gli anticolinergici o il magnesio solfato.

Se non si dispone dello spray è impossibile eseguire una corretta aerosolterapia, come può capitare nel bambino più piccolo particolarmente agitato, va sempre considerata la possibilità di somministrare il salbutamolo per **via orale**. Per avere un risultato equivalente sarebbero però necessarie dosi molto più alte (più o meno 10 volte superiori). Ricordiamo che con la via aerosolica soltanto il 10% della dose erogata viene inalata e si rende biodisponibile, mentre per via orale tutto il farmaco viene assorbito.

Il dosaggio consigliato di salbutamolo per via orale è di 0,1 mg/kg/dose, ma per non più di 3-4 volte al giorno, salvo incorrere in frequenti effetti secondari, tra cui in primo luogo il tremore e la tachicardia.

La **via endovenosa** è riservata al trattamento delle gravi crisi asmatiche e sempre sotto stretto monitoraggio clinico e funzionale (frequenza cardia-

ca, potassiemia ecc.). Il razionale di questa via di somministrazione sta nel fatto che nella broncostruzione più serrata, il beta2-agonista somministrato per via aerosolica non riesce ad arrivare fino alle vie respiratorie ostruite, e tutto il beneficio terapeutico è attribuibile alla piccola dose di farmaco che è stato assorbito e che giunge ai recettori per via sistemica.

Un'esperienza di Pronto Soccorso ha anche dimostrato che negli accessi più gravi anche una singola dose iniziale di salbutamolo per via endovenosa è in grado di ridurre l'ospedalizzazione se paragonata a un trattamento convenzionale fatto con la sola terapia inalatoria¹⁴.

Una recente metanalisi della *Cochrane Library*¹⁵ giunge però alla conclusione che non vi sono sufficienti evidenze per consigliare in nessun caso la via endovenosa al posto di quella inalatoria, e a questa conclusione si attiene anche l'ultima edizione delle linee guida GINA².

Noi ci sentiamo peraltro di non condividere e di criticare questa posizione ufficiale, anche sulla base della grande esperienza che abbiamo acquisito con questa modalità di somministrazione. Probabilmente alla base della errata conclusione della *Cochrane* vi è un errore di fondo che ha accomunato tutti i trial considerati nella metanalisi e che è quello di aver confrontato la via aerosolica con quella endovenosa in pazienti che di quest'ultima non ne avevano certamente bisogno.

L'indicazione e l'utilità della via endovenosa non vanno viste infatti come alternativa alla via aerosolica, ma vanno considerate a questa consecutiva in quei pazienti più esausti e non più collaboranti (non più in grado di inalare efficacemente l'aerosol). Per intenderci, la via endovenosa andrebbe considerata giusto un poco prima di aver abbandonato la speranza di evitare l'intubazione. Con questi pazienti selezionati, la nostra esperienza con il salbutamolo e.v., che abbiamo utilizzato e continuiamo a utilizzare sia nel Pronto Soccorso che nel reparto di Terapia Intensiva del nostro Ospedale, è molto larga e molto positiva. Il dosaggio necessario e utile per sbloccare le bron-

costruzioni più serrate è usualmente molto alto e con grandi variabilità individuali.

A questo proposito, siccome i casi veramente gravi sono, per fortuna, limitati solo a pochi bambini, sempre gli stessi e memorizzabili sulle dita di una mano, al Pronto Soccorso è predisposto un registro su cui è segnata, per ogni bambino, la dose di salbutamolo e.v. e la velocità di infusione che si è dimostrata efficace nei precedenti accessi. Nella nostra esperienza le dosi utili sono variate da un minimo di 0,1 mcg/kg/min a un massimo di 2 mcg/kg/min, ma in letteratura sono stati riportati dosaggi fino a 15 mcg/kg/min¹⁴. Questo sottolinea la grande maneggevolezza del farmaco e consente all'operatore di scegliere, all'interno di un largo margine di sicurezza, il numero di gocce/min necessario per ottenere l'effetto desiderato, partendo, naturalmente dal basso.

Dosi di salbutamolo per via inalatoria

La somministrazione da 2 a 4 puff (fino a 8 nell'adulto) di salbutamolo (100 microgrammi/puff), da inalare uno alla volta, eventualmente ripetibili ogni venti minuti nella prima ora, è in genere sufficiente per ottenere una pronta regressione della broncostruzione².

Questa dose va bene a qualsiasi età; anzi nel bambino più piccolo è sempre preferibile usare almeno 4 puff. Ciò non deve stupire, in quanto è dimostrato che la quota di farmaco che raggiunge le vie aeree è proporzionalmente più bassa in rapporto all'età del bambino. Questa quota corrisponde all'incirca al 10% della dose erogata nell'adulto e nel bambino più grandicello (dopo i 5 anni); al 5% tra i 2 e i 5 anni; al 3% da 1 a 2 anni e appena all'1% sotto l'anno¹⁶. Queste percentuali rimangono identiche anche quando viene utilizzato un apparecchio di aerosol⁹ (in questo caso la percentuale si riferisce al rapporto tra dose inalata e dose preparata nell'ampolla).

Che si tratti dell'aerosol o dello spray (con o senza distanziatore), va però considerato che la quota di farmaco realmente inalata dal paziente è sempre molto variabile, perché risen-

te in modo sensibile della qualità dell'inalazione, e questo vale soprattutto, come si può ben capire, nelle età più basse (bambino che piange o bambino tranquillo; respiro a bocca o respiro con il naso; mascherina più o meno ben adesa al volto ecc.)^{9,17,18}.

La dose e la frequenza delle somministrazioni vanno regolate sull'intensità dell'accesso. Come regola base vale sempre quella di preferire dosi inferiori e più frequenti, rispetto a quelle massimali troppo distanziate¹⁹. La broncodilatazione che si ottiene con il salbutamolo è proporzionale alla quantità di farmaco che arriva alle vie bronchiali e, come detto sopra, questa quota corrisponde più o meno al 10% (percentuali più basse nei bambini sotto i 5 anni) di quella erogata dalla bomboletta spray o di quella che viene messa nell'ampolla del nebulizzatore^{9,10}. Ne deriva che le dosi da utilizzare con i due sistemi dovrebbero essere sostanzialmente eguali.

In altre parole, se penso di somministrare al bambino una dose di salbutamolo di 200 o 400 microgrammi, con lo spray gli farò inalare 2 o 4 puff, mentre utilizzando il nebulizzatore dovrei mettere nell'ampolla (ovviamente diluiti in 3-4 ml di soluzione fisiologica) gli stessi 200 o 400 microgrammi, che corrispondono all'incirca a 1 o 2 gtt di salbutamolo soluzione allo 0,5% (nel più noto *Broncovaleas* 1 gtt corrisponde a 250 microgrammi).

Malgrado queste considerazioni teoriche, la letteratura corrente indica come appropriati con il nebulizzatore dosi 5 volte maggiori rispetto allo spray^{20,21} (il che vuol dire 4 gtt per avere un effetto equivalente a 2 puff). Queste discordanze (tra il teorico e il pratico) derivano dal fatto che, in letteratura, i due sistemi di erogazione sono stati confrontati con i più svariati apparecchi di aerosol, il più delle volte di non provata qualità e con dosaggi di salbutamolo scelti in modo assolutamente arbitrario.

Nelle conclusioni delle già citate metanalisi viene di fatto sottolineato questo aspetto della grande variabilità nei dosaggi di salbutamolo utilizzati con un rapporto tra spray e nebulizzatore che andava da 1:1 a 1:10 nei trials

considerati dalla metanalisi della *Cochrane*⁶ e da 1:2 a 1:6 in quella della metanalisi pediatrica⁷.

Non dobbiamo inoltre dimenticare che l'effetto broncodilatante del salbutamolo è lineare con il logaritmo della dose. Il che significa che, per avere un raddoppio dell'effetto, dobbiamo usare una dose 10 volte superiore, ma anche che una comparazione tra diversi sistemi di erogazione andrebbe fatta con dosi eguali e non utilizzando, a priori, dosi più alte con il nebulizzatore come, al contrario, tutti hanno sempre fatto.

Noi abbiamo valutato su pazienti asmatici dell'età scolare (dati personali non pubblicati) l'effetto broncodilatante di due puff (200 microgrammi) di salbutamolo inalato con l'aerochamber a boccaglio (19 bambini) con quello di una dose equivalente (1 gtt di *Broncovaleas*, 250 microgrammi di salbutamolo, in 3 ml di soluzione fisiologica) erogata con il nebulizzatore "Nebula" (Markos, Mefar) (20 bambini) e abbiamo potuto constatare la sovrapposizione precisa dell'effetto broncodilatante tra i due sistemi di erogazione. Ciononostante, nella pratica corrente, siamo soliti consigliare dosi doppie con il nebulizzatore rispetto a quelle che nello stesso bambino avremmo consigliato con lo spray.

In altre parole, se consigliamo 4 spruzzi di salbutamolo (400 mcg) con l'aerochamber, allo stesso bambino facciamo mettere 4 gtt di *Broncovaleas* (1000 mcg) nell'ampolla. Questo perché facciamo durare l'aerosol soltanto per 3-4 minuti (che corrispondono, più o meno, alla metà del tempo necessario a consumare l'intera dose). Ciò garantisce una ottimale qualità dell'inalazione poiché come la qualità/velocità di espulsione della nebbia aerosolica si riduce rapidamente quando nell'ampolla rimane l'ultimo ml della soluzione.

Questo è quello che noi facciamo, che razionalmente e per la nostra esperienza crediamo corretto fare, ma non è detto che non ci siano metodi migliori (chiediamo scusa ai lettori per la relativa approssimazione delle nostre indicazioni). Ma è giusto anche che si sappia che quasi tutta la terapia inalatoria è legata a molte variabili come la

qualità dell'apparecchio utilizzato, l'età del bambino, la sua capacità a inalare gli spray, ma anche e specialmente alle diversità individuali nella risposta e nella reversibilità del broncospasmo.

Tutte queste variabili vanno a incidere profondamente sulla quantità della dose realmente inalata o da far inalare e quindi sull'efficacia della terapia. Per fortuna il salbutamolo è un farmaco che ben si presta a queste variabilità di dosaggio, in quanto dotato di una finestra terapeutica (cioè un range tra dose efficace e dose tossica) oggettivamente enorme. A questo proposito e per far capire il concetto che, nel dubbio, conviene sempre usare il dosaggio più elevato, siamo soliti affermare: "con il *Ventolin* non ci si riesce comunque a suicidare".

I CORTICOSTEROIDI

Il cortisone per via sistemica

Il cortisone per via sistemica è usato da più di 50 anni nell'accesso acuto d'asma. È stato ampiamente dimostrato come i corticosteroidi riducano la durata e la gravità della crisi, la necessità di ricovero (OR:0.40), il numero di somministrazioni di beta2, la durata dell'ospedalizzazione e il rischio di successive ricadute^{22,23}.

Il beneficio appare ancora più evidente nei pazienti con crisi più gravi e nella popolazione pediatrica²³. In un recente studio in doppio cieco controllato²⁴ è stato dimostrato che la somministrazione di una dose orale di prednisone (2 mg/kg) all'arrivo in Pronto Soccorso riduce significativamente ($p < 0.001$) il cosiddetto "score clinico" in un periodo di 4 ore, con conseguente riduzione del numero di ricoveri.

Le linee guida GINA² indicano l'opportunità di ricorrere allo steroide per os se entro un'ora non si assiste a una pronta risposta ai beta2-agonisti o ancora quando il loro effetto non si mantiene per almeno 3 ore². Il trattamento va considerato in particolare nei pazienti con precedenti episodi gravi o che abbiano recentemente già richiesto il loro utilizzo². La dose consigliata per via orale va da 0,5 a 2 mg/kg/die di prednisolone, o equivalenti di altro

cortisonico (betametasona 0,05-0,2 mg/kg/die), ma non sembra che le dosi più elevate risultino realmente più efficaci²⁵. Inoltre, la via parenterale non offre alcun vantaggio nel paziente che può assumere il farmaco per bocca²⁶.

Il metilprednisolone sarebbe da preferire per la sua spiccata capacità di concentrarsi nel polmone²⁷. In Italia il farmaco più utilizzato nel bambino piccolo è però il betametasona che, malgrado abbia alle spalle una letteratura molto scarsa, ha dalla sua l'impareggiabile vantaggio della facilità di somministrazione (non ha sapore e si scioglie rapidamente in poca acqua). Inoltre la sua emivita, che è una caratteristica negativa per i trattamenti lunghi, nell'accesso acuto d'asma risulta anzi vantaggiosa in quanto consente una sola somministrazione al giorno e rende meno brusca la sua interruzione.

Per quanto riguarda la durata della terapia steroidea, questa non richiede mai tempi lunghi: il più delle volte nel bambino sono sufficienti da 1 a 3 giorni e il cortisone può essere sospeso bruscamente, senza scalare, una volta che la crisi sia decisamente migliorata².

L'indicazione all'avvio precoce della terapia con corticosteroidi trova il suo razionale in termini fisiopatologici, non solo per il fatto che l'effetto antinfiammatorio si rende pienamente apprezzabile appena dopo 4 ore, ma anche perché il cortisone produce un effetto indiretto, "di rinforzo", sull'azione dei beta2-agonisti²⁸ (aumentano l'espressione cellulare dei recettori beta2-adrenergici).

A fronte di tutto quanto sopra esposto, recentemente è uscito uno studio di altissima qualità e spessore scientifico, anche per la testata sulla quale è stato pubblicato (*Lancet*, novembre 2003)²⁹, che ha sconvolto molte delle nostre precedenti certezze in questo campo. Nel lavoro si dimostra che i corticosteroidi somministrati per via orale non aggiungono nulla al trattamento con solo salbutamolo e proprio nella condizione nella quale noi pediatri più ci eravamo abituati a usarlo: l'accesso acuto di bronchite asmatica nel bambino dell'età prescolare.

Gli Autori della ricerca hanno ar-

ruolato più di 200 bambini, di età compresa tra 1 e 5 anni, in occasione della prima visita in Pronto Soccorso per un episodio acuto d'asma scatenato da un'infezione virale ("viral wheezing" come etichettato da loro o "bronchite asmatica" come l'avremmo etichettata noi).

Risolto quell'episodio, hanno invitato i genitori a somministrare subito, all'inizio di un eventuale successivo episodio infettivo con fischio, accanto al salbutamolo (spray con distanziatore), in modo random e in doppio cieco, a un gruppo di questi (109 bambini) prednisone 20 mg per bocca, indipendentemente dal peso e per 5 giorni (una dose e un tempo quindi di tutto rispetto) e a un altro gruppo il placebo (108 bambini).

Come atteso, entro l'anno successivo, 120 bambini (il 78% degli arruolati) hanno presentato almeno un secondo episodio di bronchite asmatica e, di questi, il 42,5% ha assunto il cortisone e il 57,5% il placebo. Inaspettatamente, sorprendentemente, inspiegabilmente (almeno per noi pediatri, grandi estimatori del *Bentelan*) tra i due gruppi non vi è stata alcuna differenza per nessuno degli "outcomes" considerati: score dei sintomi; numero di puffi di salbutamolo utilizzati; necessità di ricovero; necessità di utilizzare il cortisone fuori trial.

Nessuna differenza nemmeno quando i bambini sono stati divisi in due sottogruppi a seconda che avessero o meno ipereosinofilia periferica. In altre parole, il cortisone non è servito nemmeno in quelli che avevano buona probabilità di essere atopici. Risultati quindi in clamoroso contrasto con le precedenti esperienze della letteratura, con le più aggiornate e autorevoli linee guida, ma anche e specialmente in contrasto con il nostro fare quotidiano e con quanto generazioni di genitori hanno da sempre fatto e imparato a fare sulla pelle dei loro figli.

Nella discussione, gli Autori suggeriscono alcune possibili ipotesi per spiegare i risultati ottenuti (alta quota di uscite dallo studio per non compliance o troppo precoce abbandono del trial con ricorso al cortisone non "blinded"), ma concludono comunque con

l'invito a rivedere le attuali raccomandazioni delle linee guida che prevedono l'uso del cortisone nelle "bronchiti asmatiche" dell'età prescolare.

Fortunatamente (si fa per dire), per sollevarci da questo k.o. culturale, c'è uno studio, sostanzialmente sovrapponibile, su bambini appena più piccoli, dai 6 mesi ai 3 anni, e pubblicato quasi in contemporanea (dicembre 2003) su un'altra rivista di grande prestigio, il *Journal of Pediatrics*³⁰, che arriva a conclusioni opposte, dimostrando l'efficacia del cortisone, somministrato per via orale, su tutti gli "outcomes" dell'accesso. A questo punto cosa dire?

A noi sembra improbabile che il cortisone non sia efficace nell'asma "infettivo"; in primo luogo perché è proprio sul bambino più piccolo che vi sono le maggiori evidenze di efficacia³¹, ma anche e soprattutto perché è oramai ben documentato come l'infezione (virale) rappresenti, a tutte le età, non solo nell'età prescolare, la causa di gran lunga prevalente di tutti gli accessi acuti d'asma³².

Rimane comunque certo che, malgrado quello che si crede, in letteratura non è stato affatto facile avere la dimostrazione dell'utilità del cortisone sistemico nell'accesso acuto d'asma^{33,34}. Verosimilmente questo dipende dal fatto che la maggior parte dei pazienti e almeno negli accessi non gravi ne possono fare certamente a meno. Di fatto nella metanalisi della *Cochrane* già citata²³, il NNT, cioè il numero di pazienti da trattare con steroide in Pronto Soccorso, per poter ottenere un ricovero in meno, è di 8. È plausibile quindi che nel lavoro di *Lancet* sopra citato²⁹ un numero troppo alto di abbandoni possa aver viziato l'intera casistica, anche perché è stato ben dimostrato che all'esordio dell'accesso le caratteristiche cliniche non permettono di distinguere chi si gioverà del trattamento cortisonico e chi no³⁵.

In conclusione, almeno per ora, e contrariamente a quanto Alessandro Ventura ci invita a fare nella sua recensione sulla pagina gialla (*Medico e Bambino*, novembre 2003), da parte nostra non "terremo le mani ferme" e nemmeno ci adopereremo a tenerle ferme ai genitori di questi bambini:

avanti quindi ancora con il *Bentelan*, in attesa di un'altra prova contraria!

Il cortisone per via inalatoria

Per l'utilizzo del cortisonico per via inalatoria nell'esacerbazione asmatica, i dati presenti in letteratura sono quanto mai incerti e contrastanti, e tuttora tale via di somministrazione non è prevista da nessuna delle linee guida più accreditate^{2,36,38}. Di fatto, anche se vi sono evidenze di un beneficio misurabile³⁹, questo è molto modesto, insufficientemente dimostrato⁴⁰ e certamente non presente negli accessi più gravi⁴¹. I trial pediatrici considerati dalle metanalisi della *Cochrane* sono pochi e per lo più condotti al Pronto Soccorso⁴⁰: sarebbe dimostrata l'utilità degli steroidi inalatori nel ridurre la frequenza dei ricoveri, ma ciò non è più misurabile quando sono utilizzati in aggiunta agli steroidi per via sistemica⁴⁰.

Interessante e curioso poi il fatto che, a fronte di una pur piccola, ma significativa, riduzione dei ricoveri, pochi o nulli siano i vantaggi misurati sulla funzionalità polmonare o sullo score clinico. A questo proposito sono interessanti i risultati della metanalisi che ha considerato soltanto gli studi condotti sui bambini affetti da bronchite asmatiche ("episodic viral wheeze")⁴². Una casistica in altre parole che interessa molto più da vicino specialmente

noi pediatri italiani abituati a usare il cortisonico inalatorio, come fosse una accoppiata fissa con il salbutamolo, nell'età prescolare (quando l'aerosol rappresenta il sistema di erogazione "più amato dagli italiani").

Da questa revisione si evince che i cortisonici inalatori sono "partially effective", soltanto ad alte dosi (sopra i 2 mg/die di beclometasone o equivalenti, che non sono quelle abitualmente utilizzate dai pediatri). Ma interessante è notare che la differenza risulta significativa sul punteggio dei sintomi e sul parere dei genitori, mentre non lo è sugli outcomes più importanti, quelli che più interesserebbe modificare, e cioè l'uso dei beta2-agonisti, il ricorso al cortisone per os e la necessità di ricovero. La spiegazione di questa apparente incongruenza la si evince se consideriamo che i sintomi che il cortisonico inalatorio modifica nello score non sono quelli più direttamente correlati con la broncoostruzione (per esempio i sibili e la dispnea), ma il russare e la tosse⁴³. Sintomi questi che possono anche modificare favorevolmente il giudizio dei genitori, ma non certo la gravità dell'asma o la necessità del ricovero.

Da tutto questo noi crediamo che a fronte di questi modesti (rinunciabili) vantaggi clinici⁴⁴⁻⁴⁶ ci siano almeno 10 buone ragioni per non usare gli steroidi

PERCHÉ NO AI CORTISONICI INALATORI NELL'ACCESSO ACUTO

1. Non sono previsti nelle linee guida²
2. Non sono utili negli accessi gravi e di utilità modesta in quelli medio-lievi^{38,40}
3. Non evitano il ricorso al cortisonico sistemico
4. Inducono confusione tra farmaci dell'acuzie ("reliever") e farmaci di base ("controller") che andrebbero al contrario sempre ben separati³⁷
5. Vanno usati con frequenza diversa da quella del salbutamolo che va fatto secondo necessità e questo non può che generare dubbi ed errori nella gestione domiciliare dell'accesso acuto d'asma
6. Le alte dosi dei cortisonici inalatori utilizzate nell'accesso acuto hanno effetto sistemico misurabile
7. Singole dosi di cortisonico orale sono probabilmente più utili e non dannose
8. Un trattamento costa 35 volte di più della terapia cortisonica orale (la gran parte dei trial pubblicati sono sponsorizzati dall'industria)
9. Dopo l'età di sei anni, quando si passa allo spray, il cortisonico inalatorio non viene più utilizzato (né consigliato) da nessuno
10. Il loro uso (di regola associato nell'ampolla al beta2-agonista) favorisce la troppa radicata abitudine, molto italiana, a usare sempre e soltanto l'aerosol (nebulizzatore)

Tabella I

MESSAGGI CHIAVE

- Il salbutamolo rappresenta il farmaco di elezione dell'accesso acuto d'asma. Il farmaco ha un indice terapeutico molto alto con margini di sicurezza larghissimi.
- La via di somministrazione più semplice e meno invasiva è quella inalatoria: l'uso dello spray con distanziatore è sempre preferibile, anche se, nella pratica e nel bambino più piccolo, l'aerosol continua a presentare alcuni vantaggi e offre qualche migliore garanzia di risultati nelle forme più gravi, dove i flussi inspiratori necessari per inalare lo spray sono ridotti al minimo.
- La via endovenosa trova spazio ed è insostituibile nei casi molto gravi (anche proprio per questa ridotta capacità inalatoria). Le dosi efficaci vanno da 0,1 mcg/kg/min a 2 mcg/kg/min.
- I corticosteroidi per via inalatoria nel corso dell'accesso non sono utili, o hanno un'utilità a malapena dimostrata.
- I corticosteroidi per via sistemica sono universalmente accettati; o quantomeno considerati utili, per pochi giorni, durante l'accesso. Ma uno studio recentissimo nega, e uno altrettanto recente afferma, su dati oggettivi, l'efficacia di questa pratica "time-honoured" nelle bronchiti asmatiche dell'età prescolare.

di inalatori nell'accesso acuto d'asma. Queste ragioni, per brevità, sono state raccolte e sommariamente commentate nella *Tabella I*.

Un trattamento con steroidi inalatori è peraltro sempre consigliabile in coda a un accesso asmatico grave in quanto spia di un asma mal controllato e/o di una importante flogosi/ipercattività bronchiale.

Bibliografia

1. Kelly AM, Powell C, Kerr D. Patients with a longer duration of symptoms of acute asthma are more likely to require admission to hospital. *Emerg Med (Fremantle)* 2002;14(2):142-5.
2. Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention (GINA). National Heart, Lung and Blood Institu-

te/WHO Workshop Report 2002. (www.gina-asthma.com).

3. Panicker J, Sethi GR, Seghal V. Comparative efficiency of commercial and improvised spacer device in acute bronchial asthma. *Indian Pediatr* 2001;38(4):340-8.
4. Duarte M, Camargos P. Efficacy and safety of a home made non valved spacer for bronchodilator therapy in acute asthma. *Acta Pediatr* 2002;91(9):909-13.
5. Zar HJ, Brown G, Donson H, Brathwaite N, Mann MD, Weinberg EG. Home-made spacers for bronchodilator therapy in children with acute asthma: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:979.
6. Cates CJ, Rowe BH, Bara A. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane database Syst Rev* 2003(3): CD000052.
7. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo G. Beta-agonist through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004;145:172-7.
8. Loffert DT, Ikle D, Nelson HS. A comparison of commercial jet nebulizers. *Chest* 1994;106(6):1788-92.
9. Wildhaber JH, Nigel DD, Wilson JM, Devadasn SG, Le Souef PN. Inhalation therapy in asthma: nebulizer or pressured metered-dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children. *J Pediatr* 1999;135(1):28-33.
10. Delgado A, Chou KJ, Silver EJ, Crain EF. Nebulizers vs metered-dose inhalers with spacers for bronchodilator therapy to treat wheezing in children aged 2 to 24 months in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(1):76-80.
11. Chou KJ, Cunningham SJ, Crain EF. Metered-dose inhalers with spacers vs nebulizers for pediatric asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149(2):201-5.
12. Closa RM, Ceballos JM, Gomez-Papi A, Galiana AS, Gutierrez C, Marti-Henneber C. Efficacy of bronchodilators administered by nebulizers versus spacer devices in infants with acute wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1998;26(5):344-8.
13. Leversha AM, Campanella SG, Aickin RP, Asher MI. Costs and effectiveness of spacer versus nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma. *J Pediatr* 2000;136(4):497-502.
14. Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M. Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet* 1997;349: 301-5.
15. Travers A, Jones AP, Kelly K, et al. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2):CD002988.
16. Tal A, Golan H, Grauer N, Aviram M, Albin D, Quastel MR. Deposition pattern of radio-labelled salbutamol inhaled from metered-dose inhaler by means of spacer with mask in young children with airway obstruction. *J Pediatr* 1996;128:479-84.
17. Everard ML, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from holding chambers with attached face mask. *Arch Dis Child* 1992;67:580-5.
18. Amirav I, Newhouse MT. Aerosol therapy with valved holding chambers in young chil-

dren: the importance of the facemask seal. *Pediatrics* 2001;108(2):389-94.

19. Robertson CF, Smith F, Beck R, Levison H. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *J Pediatr* 1985;106(4):672-4.
20. Nelson HS. Beta-adrenergic bronchodilators. *NEJM* 1995;333(8):499-507.
21. Kerem E, Levison H, Schuh S, et al. Efficacy of albuterol administered by nebuliser versus spacer device in childhood with acute asthma. *J Pediatr* 1993; 123:313-7.
22. Smith M, Iqbal S, Elliot TM, Everard M, Rowe BH. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD002886.
23. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(1):CD002178.
24. Scarfone RJ, Fuchs S, Nager A, et al. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics* 1993;92:513-8.
25. Langton Hower S, Hobbs J, Reid F. Prednisolone in acute childhood asthma: clinical responses to three dosages. *Respir Med* 1998; 92:541-6.
26. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalised with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:586-90.
27. Greos LS, Vichyanond P, Bloedow DC, et al. Methylprednisolone achieves greater concentrations in the lung than prednisolone. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:586-92.
28. Szeffler SJ. Glucocorticoid therapy for asthma: Clinical pharmacology. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:147-65.
29. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1433-8.
30. Csonka P, Kaila M, Laippala P, Iso-Mustajarvi M, Vesikari T, Ashorn P. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease; a randomised, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:725-30.
31. Weinberger M. Treatment strategies for viral respiratory infection-induced asthma. *J Pediatr* 2003;142:34-8.
32. Gern JE. Mechanisms of virus-induced asthma. *J Pediatr* 2003 Feb; 142 (2 Suppl):S9-13; discussion S 13-4.
33. Grant CC, Duggan AK, DeAngelis C. Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics* 1995;96(2 Pt 1):224-9.
34. Horowitz L, Zafrir O, Gilboa S, Berger I, Wolach B. Acute asthma. Single dose oral steroids in paediatric community clinics. *Eur J Pediatr* 1994;153(7):526-30.
35. Harris JB. Early intervention with short courses of prednisone to prevent progression of asthma in ambulatory patients incompletely responsive to bronchodilators. *J Pediatr* 1987; 110:627-33.
36. British Thoracic Society. Scottish intercollegiate guidelines on the management of asth-

ma. Thorax 2003;58(suppl 1).

37. Rees PJ. New guidelines on management of asthma. BMJ 2003;360:1265.

38. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. Pediatr Pulmonol 1998;25(1):1-17.

39. Matthews EE, Curtis PD, McLain BI, Morris LS, Turbitt ML. Nebulised budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. Acta Paediatr 1999; 88:841-3.

40. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticoste-

roids in the emergency department treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003(3):CD002308.

41. Schuh S, Reisman J, Alsheri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R, Althman G, Tennis O, Canny G. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. NEJM 2000;343(10):689-94.

42. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. Cochrane Database Syst Rev 2000(2):CD001107.

43. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway

infections in toddlers. Acta Paediatr 1999; 88(1):42-7.

44. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. Arch Dis Child 1990;65(4):407-10.

45. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Allergy 1997;52(39 Suppl):1-34.

46. Lipworth BJ. Treatment of acute asthma. Lancet 1997;350 Suppl 2:SII18-23.



CONFRONTI IN PEDIATRIA 2004

Le domande dei pediatri

Come sapete, abbiamo chiesto ai pediatri di che cosa vorrebbero che si parlasse a Confronti. Abbiamo finora qualche centinaio di domande di cui buttiamo giù le più gettonate. Ma fate ancora in tempo a mandarci le vostre. Noi le terremo in considerazione anche per programmare M&B.

Broncopneumologia

- Golden standard per diagnosi e terapia della broncopneumonia
- Tosse cronica o ricorrente: le cose da chiedere
- Tosse e cortisone
- Asma infettivo e steroidi

Dermatologia

- Angiomi brutti
- Vitiligo: quali esami e quale terapia
- Acne: fino a dove il pediatra
- Chiazze scure, chiazze chiare

Epatologia

- Epatite C in tutte le situazioni
- Una flow chart per le epatomegalie
- Epatite da citomegalovirus

Chirurgia pediatrica

- Varicocele
- Epididimiti
- Il calendario chirurgico
- Quando operare l'ipospadia

Medicina legale

- Corresponsabilità del pediatra per il suo sostituto
- Comportamento difforme dalle linee guida
- Uso di farmaci off label
- Abuso

Ortopedia pediatrica

- Piede torto e terapie con sola fasciatura
- Displasia delle anche: fidarsi dell'ECO negativo?
- Trucchi per capire il piede

Neuropsichiatria pediatrica

- Nuovi antiepilettici e confronto coi vecchi
- Cosa fare con il bambino che non dorme
- Sospettare e riconoscere un disturbo ADHD
- Rete tra pdf e specialisti

Dolore

- Quando il paracetamolo non basta
- Come usare bene la codeina
- Buon uso dei FANS

Cardiologia pediatrica

- Ipertensione, è un problema?
- Esistono soffi innocenti?
- Come sospettare una cardiomiopatia

Nutrizione

- Integratori?
- Calcio e vitamina D negli adolescenti
- Sport e creatina
- EBM e probiotici
- Magnesio nel bambino iperattivo?

Immunologia

- Segni d'allarme per le immunodeficienze
- Esami di prima battuta
- Gli immunostimolanti oggi

Ginecologia pediatrica

- Dismenorrea dell'adolescente, antidolorifici o indagini
- Fusione delle piccole labbra
- Terapia anticoncezionale
- Quando le perdite vaginali sono fisiologiche

Odontostomatologia pediatrica

- Terapia della stomatite erpetica
- Malocclusione e patologie dolorose, ortopediche, otologiche
- Il timing e il mercato dell'odontodonzia

Pediatria d'urgenza

- Piccole ustioni
- Piccole ferite
- Il bambino che soffoca
- Gli errori in attesa del PS

Genetica

- Centri di riferimento
- Le ragioni della consulenza
- Segni sentinella della dismorfologia

ECM

- Servono i crediti? Sono seri? Si accreditano anche i corsi di medicina alternativa?